

PCT/JP 03/08084

26.06.03

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 6月28日  
Date of Application:

出願番号 特願2002-189559  
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP 2002-189559]

出願人 キッセイ薬品工業株式会社  
Applicant(s):

REC'D 15 AUG 2003

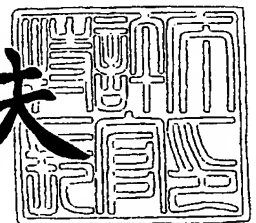
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月31日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2003-3060901

【書類名】 特許願

【整理番号】 JP-A0222-0

【提出日】 平成14年 6月28日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/403

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都文京区本郷 4-8-9 ソフィア本郷 301

    【氏名】 御子柴 今雄

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都江戸川区西葛西 5-7-10 西葛西中央ビル 302

    【氏名】 鈴木 久雄

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都文京区小石川 2-3-5 スカイコート後楽園第3-408

    【氏名】 清野 雄治

【特許出願人】

    【識別番号】 000104560

    【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

    【代表者】 神澤 陸雄

    【電話番号】 0263-25-9081

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 066017

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物を含有し、単回投与量が 5 ～ 45 mg で、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物。

【請求項 2】 食直前投与用に調製された、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】 1 日 3 回、毎食前、4 週間以上投与する、請求項 1 または 2 記載の医薬組成物。

【請求項 4】 単回投与量が 5 ～ 22 mg である、請求項 1 乃至 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】 単回投与量が 10 ～ 11 mg であり、有効成分がミチグリニドカルシウム塩水和物である、請求項 4 記載の医薬組成物。

【請求項 6】 日本薬局方の溶出試験による、第 1 液での薬物溶出性において、75% 溶出時間が 20 分以下である、請求項 1 乃至 5 記載の医薬組成物。

【請求項 7】 糖尿病性合併症が糖尿病性細小血管合併症である、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】 糖尿病性細小血管合併症が糖尿病性網膜症である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】 糖尿病性細小血管合併症が糖尿病性腎症である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 10】 糖尿病性合併症が動脈硬化性疾患である、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 11】 単回投与量として 5 ～ 45 mg のミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法。

【請求項 12】 単回投与量が 5 ～ 22 mg である、請求項 11 記載の予防又は進展阻止方法。

【請求項 13】 単回投与量が 10 ～ 11 mg であり、有効成分がミチグリ

ニドカルシウム塩水和物である、請求項 12 記載の予防又は進展阻止方法。

【請求項 14】 1 日投与回数が 3 回である、請求項 11 乃至 13 記載の予防又は進展阻止方法。

【請求項 15】 投与期間が 4 週間以上である、請求項 11 乃至 14 記載の予防又は進展阻止方法。

【請求項 16】 請求項 1 乃至 10 記載の医薬組成物を製造するためのミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物を含有し、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物に関するものである。また、本発明は、ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法、並びに糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物を製造するための、ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物の使用に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病性合併症は、主には長年に亘る慢性の軽度から重度の高血糖の結果起こる慢性合併症である。軽度の高血糖としては、耐糖能異常（IGT）や空腹時血糖異常（IFG）が挙げられるが、このような症状が進展して糖尿病に至る。これらに付随して発症する糖尿病性合併症としては、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等の糖尿病性細小血管合併症、及び虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患が挙げられる。

【0003】

糖尿病は、1 型糖尿病（以前は若年発症型糖尿病やインスリン依存型糖尿病（IDDM）と呼称）、2 型糖尿病（以前は成人発症型糖尿病やインスリン非依存型糖尿病（NIDDM）と呼称）、その他の特定の機序・疾患による糖尿病や妊娠糖尿病

に大別される。糖尿病との判定は、他日に実施のいずれかの両検査結果において、1) 随時血糖値  $200 \text{ mg/dL}$  以上が確認された場合、2) 早朝空腹時血糖 (FPG)  $126 \text{ mg/dL}$  以上が確認された場合、又は3)  $75 \text{ g}$  糖負荷試験で2時間値  $200 \text{ mg/dL}$  以上が確認された場合の症例等に対して行われる。尚、 $\text{HbA}_{1c}$  値が  $6.5\%$  以上である場合には、1回の検査結果でこれらのいずれかの結果が確認されれば糖尿病と判定される。他方、耐糖能異常 (IGT) や空腹時血糖異常 (IFG) はこれらには属さない境界域の病態である。耐糖能異常 (IGT) は、早朝空腹時血糖 (FPG) が  $126 \text{ mg/dL}$  未満であり、且つ  $75 \text{ g}$  糖負荷試験で2時間値  $140 \sim 199 \text{ mg/dL}$  の場合に判定され、空腹時血糖異常 (IFG) は早朝空腹時血糖 (FPG) が  $110 \sim 125 \text{ mg/dL}$  であり、且つ  $75 \text{ g}$  糖負荷試験で2時間値  $140 \text{ mg/dL}$  未満の場合に判定される (糖尿病治療ガイド 2002-2003, 日本糖尿病学会編, pp.14-15)。

#### 【0004】

これらの糖尿病患者の治療目標として血糖コントロールが掲げられており、良好な血糖コントロール状態の維持等により、健康な人と変わらない日常生活の質 (QOL) の維持や健康な人と変わらない寿命の確保を行い、更には糖尿病性細小血管合併症 (糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等) 及び動脈硬化性疾患 (虚血性心疾患、脳血管障害、閉塞性動脈硬化症等) の発症や進展の阻止を行うことを目的とする。また、耐糖能異常 (IGT) や空腹時血糖異常 (IFG) の患者においてもそれに準じた生活習慣の改善が推奨される。上記血糖コントロールの主要な判定指標としては  $\text{HbA}_{1c}$  値が用いられており、望ましくは  $\text{HbA}_{1c}$  値が  $7\%$  以下、更に望ましくは  $6.5\%$  未満の状態が目標とされている。また、食後2時間血糖値や空腹時血糖値が  $\text{HbA}_{1c}$  値の補強指標として示されており、食後2時間血糖では  $200 \text{ mg/dL}$  未満が、また空腹時血糖では  $100 \sim 140 \text{ mg/dL}$  が目標値とされている (糖尿病治療ガイド 2002-2003, 日本糖尿病学会編, pp.18-19; 今日の治療薬 解説と便覧, 水島裕編集, 南江堂, p.297 (2002))。

#### 【0005】

最近の2型糖尿病に関する英国の大規模臨床研究において、糖尿病及び糖尿病

性合併症の治療又は進展阻止において血糖コントロールの重要性が確認されている。例えば、HbA<sub>1c</sub>値の0.9%の低下により糖尿病に関連した死亡率が10%減少した他、心筋梗塞が16%減少し、また細小血管合併症が25%と顕著に減少したことが報告されており、糖尿病性合併症の発症や進展に対して奏効している (Lancet, Vol.352, No.9131, pp.837-853 (1998))。更には、HbA<sub>1c</sub>値が7.5%を超えると顕性糖尿病性腎症の発症頻度が高値となることや、空腹時血糖値が140mg/dL以上の症例では糖尿病性網膜症が高頻度に発症することが報告されている。

#### 【0006】

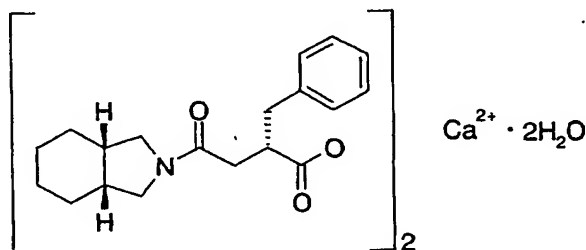
このように、糖尿病や糖尿病性合併症の予防又は進展阻止には血糖コントロールが重要であるが、良好な血糖コントロール状態を維持するには、使用する薬物の種類、作用、体内動態などにより、綿密な投薬計画の下に、適切な用量、用法で投薬することが必要である。そして、血糖コントロールにおいて留意すべき点は、遷延性の低血糖を生じさせず、食後及び空腹時血糖値を始め、日内の血糖値を確実にコントロールすることである。

#### 【0007】

ミチグリニドカルシウム塩水和物 (化学名: (+)-monocalcium bis[(2S, 3a, 7a-cis)- $\alpha$ -benzylhexahydro- $\gamma$ -oxo-2-isindolinebutyrate] dihydrate) は下記の化学構造式を有する速効短時間型インスリン分泌促進薬であり、食後の高血糖状態の是正する薬剤として期待される化合物であることが知られている (特開平4-356459号公報)。しかしながら、ミチグリニドの体内動態、血糖コントロールのための使用方法等については全く報告されていない。

#### 【0008】

## 【化1】



## 【0009】

また、ミチグリニドカルシウム塩水和物を有効成分として含有する速放性の製剤についても報告されている（WO00/71117号公報）が、単なる速放性の製剤であり、ミチグリニドの体内動態やその血糖コントロールに対する使用に基づいて処方されたものではない。

## 【0010】

## 【発明が解決しようとする課題】

本発明は、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に優れた医薬組成物及びその使用方法を提供するものである。

## 【0011】

## 【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物の活性及び体内動態について鋭意研究を行い、好適な用量及び用法を確立し、その知見の下に調製した医薬組成物を用いて、下記の如く臨床試験を行い、ミチグリニドカルシウム塩水和物を下記の如く服用することにより、優れた血糖コントロールが実現できること、また食後高血糖を効果的に抑制することができること、更には早朝空腹時高血糖を抑制し、懸念される低血糖症状や消化管障害の発現率が低値であることを見出し、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止に極めて有効であるという知見を得、本発明を成すに至った。

## 【0012】

更に詳しく述べれば、本発明者らは、HbA<sub>1c</sub>値を有意に低下させるためのミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物の必要用量

は単回投与量として 5 mg 以上であること、体内動態における半減期が約 1.5 時間であることを見出し、その知見の下に、好適な用量及び用法について検討した結果、単回投与量として 5～45 mg、好ましくは 5～22 mg のミチグリニドカルシウム塩水和物を 1 日 3 回、毎食前（食事開始前 10 分以内）に、好ましくは食直前（食事開始前 5 分以内）に、4 週間以上服用することにより、HbA<sub>1c</sub> 値が有意に低下し、血糖コントロールを改善することができ、また低血糖症状や放屁増加などの消化管障害の発現率が低値であることを見出した。更には、食後の血糖値の上昇を顕著に抑制し、また食後 2 時間においても優れた血糖降下作用を発揮できる上、早朝空腹時血糖値も有意に抑制することを見出した。本発明はこれらの知見に基づくものである。

#### 【0013】

即ち、本発明は、単回投与量として 5～45 mg のミチグリニド又はその薬理的に許容される塩若しくはそれらの水和物を含有し、食前投与用に調製された、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用医薬組成物に関するものである。

#### 【0014】

また、本発明は、単回投与量として 5～45 mg のミチグリニド又はその薬理的に許容される塩若しくはそれらの水和物を食前投与することからなる、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止方法に関するものである。

#### 【0015】

更には、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用の上記食前投与用医薬組成物を製造するための、ミチグリニド又はその薬理的に許容される塩若しくはそれらの水和物の使用に関するものである。

#### 【0016】

##### 【発明の実施の形態】

以下に、本発明を更に詳細に説明する。

本発明において、食後高血糖とは、食後血糖（PPG）1 時間値及び／又は 2 時間値が 200 mg/dL 以上であることを意味し、随時血糖値や 75 g 糖負荷試験の 2 時間値が 200 mg/dL 以上であること等を含む。また、空腹時高血糖とは、早朝空腹時血糖（FPG）が 126 mg/dL 以上であることを意味する。



## 【0017】

本発明における対象患者は、糖尿病性合併症を併発している2型糖尿病患者、及び糖尿病性合併症を発症する危険性がある耐糖能異常（IGT）、空腹時血糖異常（IFG）或いは2型糖尿病の患者である。好適な症例としては、食後高血糖を呈する患者が挙げられ、空腹時高血糖を併発している食後高血糖を呈する患者にも好適である。糖尿病性合併症としては、例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害等の糖尿病性細小血管合併症、虚血性心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管障害（脳梗塞など）、閉塞性動脈硬化症等の動脈硬化性疾患、糖尿病性壊疽などが挙げられる。ミチグリニドの薬理学的に許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジン、フェニルアラニノールなどの有機アミン或いはアミノ酸等を挙げることができ、好ましくはカルシウム塩である。尚、本発明においては有効成分としては、ミチグリニドカルシウム塩水和物が最も好ましい。良好な血糖コントロール状態を維持するには、ミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物を単回投与量で5～45mg経口投与することが望ましく、このように投与することにより、血糖コントロールと同時に食後血糖1時間値及び食後血糖2時間値や早朝空腹時血糖値を改善できる。単回投与量としては5～22mgが好ましく、ミチグリニドカルシウム塩水和物を10～11mg用いるのが更に好ましい。投与方法は、原則食前（食事開始前10分以内）、好ましくは食直前（食事開始前5分以内）に、1日3回であり、投与期間は4週間以上が好ましい。尚、ミチグリニドカルシウム塩水和物を単回投与量10～11mg（症状を考慮して適宜増減）にて食前（食事開始前10分以内）、好ましくは食直前（食事開始前5分以内）に1日3回で4週間以上投与するのが最も好ましい。

## 【0018】

本発明の有効成分であるミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物は、特開平4-356459号公報、特開平6-340622号公報及び特開平6-340623号公報記載の方法、又はそれらに準じた方法により容易に製造することができる。

## 【0019】

本発明において使用される医薬組成物としては、顆粒剤、細粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤等の経口医薬組成物を例示することができる。

## 【0020】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、結合剤、界面活性剤、滑沢剤、流動化剤、コーティング剤、可塑剤、着色剤、香料等などの医薬品添加物と適宜混合し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

## 【0021】

賦形剤としては、例えば、結晶セルロースなどのセルロース又はセルロース誘導体、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、シクロデキストリンなどのデンプン又はデンプン誘導体、乳糖、D-マンニトールなどの糖又は糖アルコール、乾燥水酸化アルミニウムゲル、沈降炭酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、リン酸水素カルシウムなどの無機系賦形剤を挙げることができる。

## 【0022】

結合剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポビドン、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルアルコール、アラビアゴム、カンテン、ゼラチン、トラガント、マクロゴールなどを挙げることができる。

## 【0023】

界面活性剤としては、例えば、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、セスキオレイン酸ソルビタン、トリオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノパルミチン酸ソルビタン、モノラウリル酸ソルビタン、ポリソルベート、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロマクロゴールなどを挙げることができる。

## 【0024】

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどを挙げることができる。

## 【0025】

流動化剤としては、例えば、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ケイ酸マグネシウムなどを挙げることができる。

## 【0026】

コーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、マクゴゴール6000、酸化チタンなどを挙げることができる。

## 【0027】

可塑剤としては、例えば、クエン酸トリエチル、トリアセチン、マクロゴール6000などを挙げることができる。

## 【0028】

本発明の医薬組成物においては速放化製剤が好ましく、例えば、WO00/71117号公報記載の方法又はそれに準じた方法に従い製剤化することができる。

## 【0029】

本発明の医薬組成物においては、有効成分としてミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物の他に、他の糖尿病性合併症治療薬を適宜組み合わせる（配合する）こともできる。また、他の糖尿病性合併症治療薬と適宜組合わせて、同時に又は間隔をずらして使用（併用）することもできる。本発明の化合物と組み合わせ使用できる糖尿病性合併症治療薬としては、例えば、アルドース還元酵素阻害薬（エパルレスタット等）、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト（塩酸メキシレチン等）、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（塩酸イミダプリル、リシノプリル等）、アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム、イルベサルタン等）等を挙げることができる。更には、同様にして血糖降下薬を適宜配合又は併用しても構わない。本発明の化合物と組み合わせ使用できる血糖降下薬としては、例えば、インスリン感受性増強薬（塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン等）、糖吸収阻害薬（ボグリボース、アカルボース、ミグリトール等）、ビグアナイド薬（塩酸メトホルミン、塩酸ブ

ホルミン等)、インスリン分泌促進薬(トルブタミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリクロピラミド、グリブゾール、グリブリド/グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド等)、インスリン製剤等を挙げることができる。

### 【0030】

本発明の内容を以下の試験例および実施例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

### 【0031】

#### 【実施例】

##### 実施例 1

ミチグリニドカルシウム塩水和物 50.0 g に結晶セルロース 275.0 g、乳糖 279.0 g、トウモロコシデンプン 100.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: L-HPC/LH-11, 信越化学工業(株)製) 30.0 g、ステアリン酸カルシウム 8.0 g 及び軽質無水ケイ酸(商品名: アドソリダー(登録商標) 101, フロイント産業(株)製) 8.0 g を混合した後、打錠機にて加圧成形して下記組成の錠剤を製造した。

主薬	10.0 mg
結晶セルロース	55.0 mg
乳糖	55.8 mg
トウモロコシデンプン	20.0 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.0 mg
ステアリン酸カルシウム	1.6 mg
軽質無水ケイ酸	1.6 mg
(合計)	150.0 mg

### 【0032】

##### 実施例 2

ミチグリニドカルシウム塩水和物 55.0 g に結晶セルロース 275.0 g、乳糖 274.0 g、トウモロコシデンプン 100.0 g、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース(商品名: L-HPC/LH-11, 信越化学工業(株)製) 30.0 g、ステアリン酸カルシウム 8.0 g 及び軽質無水ケイ酸(商品名: ア

ドソリダー（登録商標）101，フロイント産業（株）製）8.0gを混合した後、打錠機にて加圧成形して下記組成の錠剤を製造した。

主薬	11.0mg
結晶セルロース	55.0mg
乳糖	54.8mg
トウモロコシデンプン	20.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	6.0mg
ステアリン酸カルシウム	1.6mg
軽質無水ケイ酸	1.6mg
(合計)	150.0mg

### 【0033】

#### 試験例1

#### 溶出試験

第十三改正日本薬局方、溶出試験法第2パドル法に従い、試験液に日局第1液900mLを用いて50rpmにて、下記の錠剤につき溶出試験を実施した。

### 【0034】

【表1】

錠剤	試験開始20分後の溶出率(%)
実施例1	>75
実施例2	>75

### 【0035】

試験開始20分後の溶出率についての試験結果を上記表2に示す。実施例1及び2の錠剤は、日局第1液での薬物溶出性における75%溶出時間が20分以下であることが確認された。

### 【0036】

#### 実施例3

#### 2型糖尿病患者に対する臨床試験

2型糖尿病患者を対象として、実施例1記載の医薬組成物を用いて、以下の条

件にて臨床試験を行った。

選択基準：食事療法により十分な血糖コントロールが得られない2型糖尿病、更に詳しくは、食事療法を服薬開始日の8週間以上前より実施しており、2回のHbA<sub>1c</sub>値の測定結果が何れも6.5%以上であり、且つ食後血糖（PPG）1時間値又は2時間値が20.0mg/dL以上の患者

治験薬剤と投与方法：①ミチグリニドカルシウム塩水和物10mgを含有する錠剤、②ボグリボース（化学名：(+)-1L-[1(OH),2,4,5/3]-5-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]amino-1-C-(hydroxymethyl)-1,2,3,4-cyclohexaneterol）0.

2mgを含有する錠剤、③有効成分を含有しないミチグリニドカルシウム塩水和物のプラセボ錠、及び④有効成分を含有しないボグリボースのプラセボ錠から選択される下記の組み合わせ（各1錠）を1日3回毎食直前（食事開始前5分以内）に経口投与した。

本願発明群：①+④

陽性対照群：②+③

陽性対照群：③+④

投与期間：12週間

観察項目：下記の各項目につき、投与開始前、投与開始一定期間後及び投与終了時に測定してその変化量を算出し、又は副作用の発現率を算出し、評価した。

#### 【0037】

(1) HbA<sub>1c</sub>値の変化量

【表2】

投与群	平均値 (%)			
	4 週後	8 週後	12 週後	最終評価時
本願発明群	-0.30	-0.46	-0.46	-0.44
陽性対照群	-0.14	-0.14	-0.11	-0.11
プラセボ群	0.02	0.14	0.22	0.21

#### 【0038】

HbA<sub>1c</sub>値の変化量の試験結果を上記表2に示す。ミチグリニドカルシウム塩

水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して投与後4週間から有意にHbA<sub>1c</sub>値を低下させ、またボグリボースはプラセボに比して有意にHbA<sub>1c</sub>値を低下させた。以上の結果から、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力なHbA<sub>1c</sub>値の低下作用を示し、優れた血糖コントロール状態の改善効果を有していることが確認された。

## 【0039】

## (2) 早朝空腹時血糖 (FPG) の変化量

【表3】

投与群	平均値 (mg/dL)
本願発明群	-8.0
陽性対照群	0.5
プラセボ群	7.1

## 【0040】

早朝空腹時血糖 (FPG) の変化量の試験結果を上記表3に示す (尚、表中の平均値は最終評価時における数値である)。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して有意に早朝空腹時血糖 (FPG) を低下させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力な早朝空腹時血糖 (FPG) の低下作用を示すことが確認された。

## 【0041】

## (3) 食後血糖 (PPG) 1時間値及び2時間時の変化量

【表4】

投与群	平均値 (mg/dL)	
	食後血糖 1時間値	食後血糖 2時間値
本願発明群	-53.1	-50.1
陽性対照群	-24.8	-5.1
プラセボ群	7.1	9.9

## 【0042】

食後血糖 (PPG) 1 時間値及び 2 時間時の変化量の試験結果を上記表 4 に示す (尚、表中の平均値は最終評価時における数値である)。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボース及びプラセボに比して有意に食後血糖 (PPG) 1 時間値及び 2 時間時を低下させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、強力な食後血糖 (PPG) の低下作用を示すことが確認された。

## 【0043】

## (4) 低血糖症状・消化管障害の副作用発現率

【表 5】

投与群	発現率 (%)	
	低血糖症状	消化管障害
本願発明群	2. 0	17. 6
陽性対照群	4. 5	24. 5
プラセボ群	2. 9	16. 7

## 【0044】

低血糖症状・消化管障害の副作用発現率の試験結果を上記表 5 に示す。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、陽性対照であるボグリボースに比して低血糖症状及び放屁増加等の消化管障害の発現率を減少させた。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、これら副作用の発現率が低く、安全性の高い薬剤であることが確認された。

## 【0045】

## 実施例 4

## 投与時期に関する臨床試験

健康成人男子を対象とし、食事摂取前の投与時期について検討した。治験薬剤はミチグリニドカルシウム塩水和物 10 mg を含有する錠剤又はプラセボ錠であり、ミチグリニドカルシウム塩水和物 10 mg を含有する錠剤は食事開始前 0. 5 分、5 分、10 分又は 30 分に服用し (陽性群)、プラセボ錠は食事開始前 0. 5 分に服用した (プラセボ群)。服用後、食事開始時に血糖値を測定し、評価した。



【0046】

【表6】

投与群	投与時期	平均値 (mg/dL)
陽性群	食事開始前 0.5分	87.0
	食事開始前 5分	83.8
	食事開始前 10分	84.2
	食事開始前 30分	55.7
プラセボ群	食事開始前 0.5分	85.6

【0047】

その試験結果を上記表6に示す。ミチグリニドカルシウム塩水和物は、食事開始前10分以内に服用した場合は良好な血糖値を維持できるが、食事開始前30分に服用した場合は顕著に血糖値が低下した。それ故、ミチグリニドカルシウム塩水和物は、食事開始前10分以内に服用することにより低血糖の危険性を回避することができることが確認された。また、服薬コンプライアンスの観点から食事開始前5分以内の服用が好まれた。

【0048】

## 【発明の効果】

本発明により、良好な血糖コントロール状態を達成し、また食後高血糖や早朝空腹時高血糖を是正させることができ、更には、低血糖症状や消化管障害の副作用の発現率が低値であり、臨床上有効な優れた糖尿病性合併症の予防又は進展阻止用の医薬組成物を提供することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 良好な血糖コントロール状態を達成し、食後高血糖や早期空腹時高血糖を是正させることができる医薬組成物を提供する。

【解決手段】 単回投与量としてミチグリニド又はその薬理学的に許容される塩若しくはそれらの水和物（例えば、ミチグリニドカルシウム塩水和物）を5～45mg含有する、糖尿病性合併症の予防又は進展阻止のための食前投与用医薬組成物。低血糖症状や消化管障害の副作用発現率が低値であり、例えば、糖尿病性細小血管合併症や動脈硬化性疾患の予防又は進展阻止に有用である。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 1 8 9 5 5 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 4 5 6 0 ]

1. 変更年月日  
[変更理由]

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

新規登録

住 所  
氏 名

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号  
キッセイ薬品工業株式会社